



Facultad de
Ciencias de la Salud
y del Deporte – Huesca
Grado en Odontología

Universidad Zaragoza

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE COMPLICACIONES SECUNDARIAS A TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Multidisciplinary approach of secondary
complications to odontological treatments:
regarding two cases

AUTOR: RAQUEL USÓN PEREDA

**DIRECTOR: ALEJANDRO CARLOS
DE LA PARTE SERNA**

Dpto. Cirugía, Ginecología y Obstetricia



RESUMEN

En nuestra práctica diaria, son de especial relevancia los casos en los que se origina una complicación secundaria a la actuación terapéutica por parte del odontólogo.

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) ocurre de manera infrecuente como consecuencia de tratamientos invasivos en pacientes que reciben medicación con fármacos antirresortivos y antiangiogénicos.

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión sistemática sobre la evidencia del desarrollo de la osteonecrosis de los maxilares por el uso de estos fármacos. Además de estudiar su incidencia, los factores de riesgo, la patogénesis, el diagnóstico, el tratamiento y su prevención.

Se presentan dos casos de ONM en pacientes que acuden al servicio de prácticas odontológicas de la Universidad de Zaragoza.

Palabras clave: osteoporosis, antirresortivos y antiangiogénicos, osteonecrosis mandibular.

ABSTRACT

In our daily practice, the cases in which a secondary complication of therapeutic action by the dentist originates are of special relevance.

Osteonecrosis of the jaws (ONJ) occurs infrequently as a consequence of invasive treatments in patients receiving medication with antiresorptive and antiangiogenic drugs.

The present work aims to carry out a systematic review on the evidence of the development of osteonecrosis of the jaws from the use of these drugs. In addition to studying its incidence, risk factors, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention.

Two cases of ONJ are presented in patients who come to the dental practice service of the University of Zaragoza.

Key words: osteoporosis, antiresorptive and antiangiogenic, osteonecrosis of the jaw.

ABREVIATURAS

ASA: Sociedad Americana de Anestesiología.

BP: Bifosfonatos.

CBCT: Tomografía computarizada de haz cónico.

CTX: Prueba del telopéptido C terminal.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

HBO: Terapia con oxígeno hiperbárico.

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet.

ONM: osteonecrosis de los maxilares

OP: Osteoporosis.

RM: Resonancia Nuclear Magnética.

TC: Tomografía computarizada.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS.....	5
PRESENTACIÓN CASO CLÍNICO 1	6
A. ANAMNESIS	6
B. EXPLORACIÓN EXTRAORAL	8
C. EXPLORACIÓN INTRAORAL	9
D. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	10
E. DIAGNÓSTICO	11
F. PRONÓSTICO	11
G. PLAN DE TRATAMIENTO	11
H. CONTROLES	12
PRESENTACIÓN CASO CLÍNICO 2	13
A. ANAMNESIS	13
B. EXPLORACIÓN EXTRAORAL	14
C. EXPLORACIÓN INTRAORAL	16
D. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	17
E. DIAGNÓSTICO	18
F. PRONÓSTICO	19
G. PLAN DE TRATAMIENTO	19
H. CONTROLES	19
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30

INTRODUCCIÓN

En la actualidad en el mundo de la medicina en general, y de la odontología en particular, los avances científicos y tecnológicos están permitiendo mejorar las condiciones de vida de la población.

Si observamos la tendencia demográfica en nuestro país, se evidencia un paulatino aumento de la esperanza de vida. Así, en el año 2019 el porcentaje de población aragonesa de 65 años o más es del 21,6% y en el conjunto de España del 19,3%, lo cual supone un incremento de la esperanza de vida respecto a comienzos de siglo, ya que en el año 2003 el porcentaje de población aragonesa de 65 años o más fue del 21,3% y en España del 17%.

Esta tendencia demográfica conlleva un progresivo envejecimiento poblacional, por ello en el año 2019 el índice de envejecimiento es de 116,0 en Aragón, y en el conjunto de España de un 98,4¹.

Ante esta tendencia en el aumento de la esperanza de vida, diversas patologías pueden manifestarse con mayor frecuencia, resultando cada vez más frecuente que los profesionales sanitarios se encuentren ante pacientes con cuadros patológicos diversos y sistémicos. Ejemplos de ello, son aquellos que adolecen de patologías óseas como la osteoporosis (OP), con una incidencia total en España del 3,84% en el año 2017. Sin embargo, esta patología aumenta significativamente su registro hasta presentarse en el 20,35% del grupo de mujeres de entre 75 y 84 años².

En ciertos ámbitos, como el dental, se ha demostrado que en patologías como la osteoporosis pueden existir graves complicaciones secundarias a tratamientos odontológicos, a consecuencia de efectos adversos a ciertos medicamentos.

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una resistencia ósea disminuida, que predispone al aumento del riesgo de fractura de dichas estructuras. Su prevalencia aumenta con la edad y constituye un grave problema de salud pública, ya que puede producir resultados potencialmente devastadores y una tasa acumulativa de fracturas elevada³.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis son los agentes antirresortivos, que inhiben la función de los osteoclastos y la resorción ósea asociada, siendo los bifosfonatos (BP) los más utilizados.

Los bifosfonatos, son análogos sintéticos de la molécula de pirofosfato inorgánico (compuesto presente de forma natural en los organismos), éstos sustituyen el átomo central de oxígeno

del ácido pirofosfórico, por uno de carbono, lo que les confiere mayor resistencia a la degradación enzimática y la capacidad de influenciar el metabolismo óseo⁴.

Por tanto, son capaces de unirse, sin ser hidrolizados, a la hidroxiapatita del hueso y permanecer en el mismo durante 10-12 años; siendo liberados en muy pequeñas cantidades durante el remodelado óseo, actuando como un regulador fisiológico de la calcificación y la inhibición de la resorción ósea³⁻⁸.

Históricamente los bifosfonatos se sintetizaron por primera vez en 1865 en Alemania, siendo utilizados inicialmente en la industria como inhibidores de la corrosión y fertilizantes⁸.

En la década de 1960 se descubrió su capacidad in vitro para inhibir la precipitación de fosfato de calcio, lo que motivó su aplicación clínica⁹.

El uso terapéutico de los bifosfonatos se ha incrementado ante la presencia de distintas patologías óseas, por lo que distintas disciplinas médicas como la endocrinología, la oncología, la ortopedia o la odontología deben conocer con precisión sus acciones farmacológicas.

Los bifosfonatos son comúnmente prescritos para tratar patologías que causan pérdida de masa ósea, como son: la enfermedad de Paget, la osteoporosis, el mieloma múltiple y la presencia de metástasis ósea de diferentes tumores sólidos y su acción antitumoral directa o indirecta^{4, 5, 10-16}.

Estos medicamentos, también se prescriben a largo plazo, aunque a dosis más bajas, para la osteopenia, una afección relativamente común diagnosticada en pacientes que tienen una densidad mineral ósea baja¹³.

Clásicamente podemos agrupar los bifosfonatos en dos categorías^{4, 6, 15}:

- Bifosfonatos nitrogenados: etidronato, tiludronato, etc.
- Bifosfonatos no nitrogenados: risedronato, ácido zoledrónico, etc.

Estos fármacos, se pueden suministrar por vía oral o parenteral, debiendo tenerse en cuenta que la potencia también varía según su administración, siendo potencialmente más efectivos los intravenosos^{8, 10, 15, 17, 18}.

Por todo ello, la administración de bifosfonatos en las condiciones patológicas ya nombradas tiene como objetivo obtener masa ósea, para reducir las fracturas y disminuir los síntomas de dolor¹⁰.

En función de la forma de administración, se han reportado posibles complicaciones. Así, los bifosfonatos orales conducen a trastornos gastrointestinales en el 20-30% de los pacientes, y

los bifosfonatos intravenosos provocan una elevación de la creatinina sérica, fiebre transitoria de bajo grado, artralgias y aumento del dolor óseo en, al menos, el 40% de los pacientes ⁵.

Estudios recientes han descrito la osteonecrosis de los maxilares como una complicación potencialmente grave relacionada con el tratamiento a largo plazo con bifosfonatos, que fue detectada por primera vez en 2002, y notificada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el año 2005 ^{4, 6, 19}.

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) es una exposición del hueso necrótico en la cavidad oral durante más de 8 semanas en pacientes que tomaron estos medicamentos, que no han sido expuestos a la radioterapia de cabeza y cuello y no tienen metástasis óseas en la región maxilofacial ^{7, 11}.

La ocurrencia de la osteonecrosis está relacionada con la dosis acumulada de fármaco, la duración del tratamiento y el tipo de bifosfonato; dándose con mayor frecuencia a altas dosis, con mayor tiempo de tratamiento y en los bifosfonatos ricos en nitrógeno o nitrogenados ^{4, 6, 10, 11, 13, 15, 16}.

En algunos de los estudios se ha visto una asociación significativa de esta complicación con una mayor prevalencia en mujeres, en personas mayores de 60 años y con enfermedades concomitantes ^{8, 11, 17}.

También se comprueba una asociación significativa entre procedimientos quirúrgicos (como tratamientos invasivos) y la ocurrencia de osteonecrosis ^{11, 16}.

Junto con los bifosfonatos, los fármacos antirresortivos que pueden causar osteonecrosis de los maxilares relacionada son los siguientes:

- Denosumab: se trata de un anticuerpo monoclonal indicado para el tratamiento de la osteoporosis, cáncer de riñón y cáncer de próstata. Su mecanismo de acción es la inhibición de RANK-L, que es una de las proteínas activadoras de osteoclastos ^{7, 11, 16, 20}.
- Bevacizumab: es un anticuerpo monoclonal capaz de unirse e inhibir selectivamente al VEGF-A, un factor de crecimiento vascular que está hiperexpresado en varios tumores y que puede provocar lesiones en el tejido óseo puesto que impiden la diferenciación celular y la función ósea y por lo tanto causa un fallo en la reparación de un trauma fisiológico ⁵⁻⁷.
- Temsirolimus: inhibidor de mTOR específico, se emplea para tratar el carcinoma de células renales ⁵⁻⁷.

- Sunitinib: inhibidor de la tirosina quinasa, administrado para tratar el carcinoma de células renales y el tumor del estroma gastrointestinal ¹¹.

Algunos de los efectos de estos fármacos antirresortivos observados en el metabolismo óseo son:

- Inhibición de la resorción ósea: suprimen la activación de los osteoclastos e inducen la apoptosis de éstos gracias a la inhibición de la Difosfato-farnesil-sintetasa.
- Interfieren en la actividad metabólica de los osteoclastos: inhiben la diferenciación de nuevas células precursoras e inhiben la maduración y la actividad de osteoclastos.
- Actividad antiangiogénica: interfieren en la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la unión a diversas moléculas de señalización, interrumpiendo así la cascada de la angiogénesis de señalización ^{3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 16, 20}.

Debido a estas consideraciones médicas y farmacológicas, cuando los profesionales de la odontología tienen que enfrentarse a un proceso terapéutico, deben cumplimentar correctamente la historia clínica, dado que una omisión relativa a la medicación que toma el paciente puede comprometer la viabilidad de toda la secuencia clínica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

El objetivo de este trabajo es realizar una puesta al día respecto al manejo desde el punto de vista odontológico de los pacientes que presentan osteonecrosis de los maxilares por el uso de medicamentos antirresortivos, mediante una justificación bibliográfica exhaustiva. Para lo cual se van a presentar dos casos clínicos de pacientes que han acudido al Servicio de Prácticas Odontológicas de la Universidad de Zaragoza (Campus de Huesca).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Académicos:

- Adquirir conocimientos del método científico aprendiendo a realizar una revisión científica, minuciosa y actualizada de la información disponible a partir de bases de datos, libros y publicaciones de revistas científicas.

Clínicos:

- La realización de una completa historia clínica del paciente con una correcta exploración y con la ayuda de las pruebas complementarias necesarias establecer un adecuado diagnóstico.
- Establecer el protocolo de actuación más idóneo, así como demostrar la importancia de un correcto sistema de prevención, revisión, tratamiento y mantenimiento, para reducir las complicaciones secundarias a los tratamientos odontológicos.
- Saber comunicarse adecuadamente con el paciente, exponiéndole adecuadamente las diferentes alternativas de tratamiento, informando de las ventajas y los inconvenientes, así como de los riesgos y los beneficios.

PRESENTACIÓN CASO CLÍNICO 1

A. ANAMNESIS

A.1 Datos de filiación:

Paciente mujer de 62 años con número de historia clínica 4074. Acude al Servicio de Prácticas Odontológicas de la Universidad de Zaragoza el 17 de diciembre de 2019.

A.2 Motivo de consulta:

La paciente acude para revisión y control tras consulta por osteonecrosis mandibular en el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza.

A.3 Antecedentes médicos generales:

- Déficit de vitamina D.
- Hipertensión arterial.
- Hipercolesterolemia.
- Osteoporosis.
- Rotura calcánea derecha, 5º metacarpinano izquierdo.
- Depresión y ansiedad.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Medicación activa:

- DELTIUS® 25.000UI/2,5ml solución oral (déficit de vitamina D).
- OSVICAL D® 600mg/400UI sobres (déficit de vitamina D).
- CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA 32mg/25mg (hipertensión arterial).
- ATORVASTATINA 30mg (hipercolesterolemia).
- PROLIA® 60mg solución inyectable 1ml cada 6 meses, desde 28/8/2018 (osteoporosis).
- DULOXETINA 60 mg (depresión y ansiedad).

- BRETARIS GENUAIR® inhalador (EPOC).
- DICLOFENACO 50mg.
- PARACETAMOL 1000mg.

Alergias: no refiere.

Hábitos: fumadora de tabaco de un paquete y medio al día.

A.4 Antecedentes odontológicos:

- Portadora de prótesis completa superior y una prótesis parcial removible de acrílico inferior.
- El 8 de febrero de 2017 se realiza la endodoncia y decapitación de los incisivos centrales inferiores (3.1 y 4.1), de los incisivos laterales inferiores (3.2 y 4.2) y del segundo premolar inferior izquierdo (3.5).
- El 1 de diciembre de 2017 se realiza la prueba del telopéptido C terminal (CTX) antes de realizar procedimientos quirúrgicos para mayor seguridad, ya que recibe tratamiento de Prolia® inyectable cada 6 meses (Anexo 1. Fig.1).
- En enero de 2018 se realizan las exodoncias de los restos radiculares del canino inferior izquierdo (3.3) y primer premolar inferior izquierdo (3.4). Y se colocan implantes a nivel del canino inferior izquierdo (3.3) y del canino inferior derecho (4.3).
- El 13 de junio de 2019 la paciente fue ingresada por flemón en región mandibular derecha, irradiándose hacia la zona cervical.
- El 21 de junio de 2019 se realiza un CBCT para descartar secuestro óseo y se deriva al Servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMS de Zaragoza.
- El 26 de noviembre de 2019 se diagnostica una osteonecrosis mandibular en el Servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMS de Zaragoza. Se aconseja suspender el tratamiento con Prolia® y se receta Amoxicilina 500mg y se aconseja el uso de colutorios sin alcohol.

B. EXPLORACIÓN EXTRAORAL

B.1 Exploración general (Anexo 1. Fig.2):

No se observan asimetrías importantes, ni hallazgos clínicos de interés.

B.2 Análisis estético facial

Siguiendo el análisis propuesto por Fradeani M. ²¹:

B.2.1 Análisis estético frontal (Anexo 1. Fig.3).

Simetría:

- Simetría horizontal: existe armonía entre la línea interpupilar y la línea comisural de la paciente, ambas son paralelas entre sí y perpendiculares a la línea media facial.
- Simetría vertical: la línea media facial coincide con el filtrum y la punta de la nariz.

Proporciones faciales:

- Tercios: los tercios superior, medio e inferior son proporcionales entre sí.
- Quintos:
 - Cumple la regla de los quintos, donde el ancho total de la cara equivale a cinco anchos oculares.
 - El ancho nasal no coincide con el quinto central al estar ligeramente aumentado.
 - El ancho bucal coincide con la distancia entre ambos limbus mediales oculares.

B.2.2 Análisis estético de perfil (Anexo 1. Fig.4).

- Ángulo del perfil: 170° por lo que se trata de un paciente con perfil normal.
- Línea E: normoquelia. Ambos labios se sitúan tras la línea E (-4 mm superior y - 2 mm inferior).
- Ángulo nasolabial: 105°, por lo que se trata de un ángulo que se encuentra dentro de la normalidad.
- Labios: delgados.

- Surco sublabial: muy marcado.
- Mentón: marcado.

B.2.3 Análisis estético dentolabial (Anexo 1. Fig.5)

- Exposición del diente en reposo: ausencia de exposición dental en reposo.
- Línea de sonrisa: media. Exposición de incisivos del 100%.
- Arco de la sonrisa: cóncava.
- Pasillo labial: normal.
- Línea interincisiva frente a la línea media facial: la línea media facial coincide con el filtrum labial y con la línea media interincisiva superior.
- Plano oclusal frente a la línea comisural: no existe paralelismo con la línea comisural.

C. EXPLORACIÓN INTRAORAL

C.1 Análisis dental:

- Ausencias dentales: 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 y 4.8.
- Endodoncias y decapitación del 3.1, 3.2, 3.5, 4.1, 4.2.
- Implantes en 3.3 y 4.3.
- Prótesis completa superior y prótesis parcial removible de acrílico.

C.2 Análisis de mucosas y tejidos blandos:

Se explora la mucosa yugal, mucosa labial, frenillos, paladar duro y blando, lengua y suelo de la boca. Se aprecia una úlcera con exposición de hueso en la región mandibular derecha. (Anexo 1. Fig.7).

C.3 Análisis periodontal:

- Aspecto de las encías:
 - Maxilar superior: encía eritematosa en cresta alveolar y paladar duro. Presencia de torus en la cara vestibular.

- Maxilar inferior: encías de color sonrosado.
- Biotipo gingival: grueso.
- Higiene: presencia de placa bacteriana en las piezas dentarias residuales.
- Inflamación y sangrado: no se aprecia inflamación o sangrado gingival.

C.4 Análisis oclusal:

No valorable, puesto que se trata de una paciente edéntula en el maxilar y presenta piezas dentarias decapitadas en el maxilar inferior.

D. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

D.1 Registro fotográfico:

D.1.1 Fotografías extraorales (Anexo 1. Fig.2):

Aportan información para el análisis estético.

D.1.2 Fotografías intraorales (Anexo 1. Fig.6):

Se realizaron fotografías intraorales frontales, laterales y oclusales.

D.2 Registro radiológico:

D.2.1 Ortopantomografía (Anexo 1. Fig.10):

Se realiza en primer lugar una ortopantomografía para obtener una visión general de los maxilares y la dentición. Se confirmó:

- La ausencia de los dientes 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 y 4.8.
- La presencia de endodoncias y decapitación del 3.1, 3.2, 3.5, 4.1, 4.2.
- Los implantes en 3.3 y 4.3.

Cabe destacar que, en el cuarto cuadrante, se observa una imagen radiolúcida (Anexo 1. Fig.10. Imagen B, C, E), compatible con una osteonecrosis mandibular. Esta imagen corresponde a la exposición ósea que se observa clínicamente.

Se realiza un análisis comparativo entre la ortopantomografía realizada (Anexo 1. Fig.10. Imagen B) y otra previa existente (Anexo 1. Fig.10. Imagen A) para valorar los

cambios radiológicos en la región mandibular derecha.

D.2.2 Periapicales (Anexo 1. Fig.10):

Se realizan radiografías periapicales a nivel del 3.3 y 4.3 para ver la osteointegración de los implantes, así como, de la región mandibular derecha donde se encuentra la lesión. Se aprecia una imagen radiolúcida, compatible con una osteonecrosis mandibular.

E. DIAGNÓSTICO

E.1 Diagnóstico médico:

Según la clasificación propuesta por la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), podemos clasificar a la paciente como ASA II, ya que presenta una enfermedad sistémica leve que no produce incapacidad ni limitación funcional.

E.2 Diagnóstico dental

- Restos radiculares endodonciados de 3.1, 3.2, 3.5, 4.1, 4.2.
- Implantes en 3.3 y 4.3.

E.3 Diagnóstico de mucosas:

- Maxilar superior: estomatitis protésica causada por la prótesis completa superior.
- Maxilar inferior: úlcera con exposición de hueso en región mandibular derecha compatible con osteonecrosis.

F. PRONÓSTICO

Pronóstico general: malo, puesto que la paciente es fumadora de unos 30 cigarrillos diarios y además presenta una higiene deficiente.

Pronóstico individualizado: la osteonecrosis mandibular tiene un pronóstico incierto, por lo que se deriva al Servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMS.

G. PLAN DE TRATAMIENTO

El plan de tratamiento consiste en la derivación al Servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMS, para valorar y tratar la osteonecrosis mandibular diagnosticada.

También se planifica un mantenimiento de la higiene bucodental, con el fin de evitar sobreinfecciones. Para ello se dan instrucciones de cepillado y de realizar enjuagues

con colutorios sin alcohol.

Se citará periódicamente para controlar su evolución.

Una vez haya sido estabilizada y tratada la osteonecrosis y tras una correcta cicatrización, se realizará el ajuste de las prótesis removibles.

H. CONTROLES

En la cita con el Servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMS con fecha 17/12/2019, al no observar mejoría, se aumenta la dosis de Amoxicilina con Ácido Clavulánico 875/125mg y se indica continuar con los enjuagues de colutorio sin alcohol.

El día 14/01/2020, la paciente acude al Servicio de Prácticas Odontológicas de la Universidad de Zaragoza, debido al desprendimiento del secuestro óseo y además la paciente refiere haber sufrido una fractura vertebral a causa de la osteoporosis.

En la cita con el Servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMS con fecha 21/01/2020, se determina la resolución de la osteonecrosis mandibular y se prescribe tratamiento para la osteoporosis con Forsteo®.

PRESENTACIÓN CASO CLÍNICO 2

A. ANAMNESIS

A.1 Datos de filiación:

Paciente mujer de 72 años con número de historia clínica 4407. Acude al Servicio de Prácticas Odontológicas de la Universidad de Zaragoza el 3 de junio de 2019.

A.2 Motivo de consulta:

La paciente acude por dolor mandibular en región derecha que se irradiaba hasta el oído y el cuello.

A.3 Antecedentes médicos generales:

- Hipercolesterolemia.
- Hipertensión arterial.
- Osteoporosis.
- Fractura calcánea.
- Gastritis aguda.
- Dermatitis.
- Depresión.
- Cataratas.
- Queratosis actínica.

Medicación activa:

- SIMVASTATINA 20mg (hipercolesterolemia).
- BISOPROLOL 2,5mg (hipertensión arterial).
- ENALAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA 20mg/12,5mg (hipertensión arterial).
- CALCIO CARBONATO/COLECALCIFEROL 125 mg (500mg) 400UI (osteoporosis).

- PROLIA® 60mg solución inyectable 1ml cada 6 meses desde 06/11/2014 (osteoporosis).
- OMEPRAZOL 20mg (gastritis aguda).
- PARACETAMOL 650 mg.

Alergias: no refiere.

Hábitos: no refiere.

A.4 Antecedentes odontológicos:

- Portadora de prótesis removible superior e inferior de acrílico.
- El 24/09/18 se realiza la exodoncia del resto radicular del segundo premolar inferior derecho (4.5) en el Servicio de Prácticas Odontológicas de la Universidad de Zaragoza.
- El 29/10/18 se realiza la exodoncia del incisivo lateral superior derecho (1.2).

B. EXPLORACIÓN EXTRAORAL

B.1 Exploración general (Anexo 2. Fig.1):

No se observan asimetrías importantes, ni hallazgos clínicos de interés.

B.2 Análisis estético facial:

Siguiendo el análisis propuesto por Fradeani M. ²¹:

B.2.1 Análisis estético frontal (Anexo 2. Fig.2)

Simetría:

- Simetría horizontal:
 - En reposo existe armonía entre la línea interpupilar y la línea comisural de la paciente, ambas son paralelas entre sí y perpendiculares a la línea media facial.
 - En sonrisa existe una inclinación de la línea comisural hacia arriba en el lado derecho.
- Simetría vertical: la línea media facial coincide con el filtrum y la punta de la nariz.

Proporciones faciales:

- Tercios: los tercios superior, medio e inferior son proporcionales entre sí.
- Quintos:
 - Cumple la regla de los quintos, donde el ancho total de la cara equivale a cinco anchos oculares.
 - El ancho nasal no coincide con el quinto central al estar ligeramente aumentado.
 - El ancho bucal coincide con la distancia entre ambos limbus mediales oculares.

B.2.2 Análisis estético de perfil (Anexo 2. Fig.3)

- Ángulo del perfil: 170° , por lo que se trata de un paciente con perfil normal.
- Línea E: retroquelia, ya que ambos labios se encuentran a más distancia respecto a la línea E que los valores de referencia.
- Ángulo nasolabial: 90° , por lo que se encuentra dentro de la normalidad.
- Labios: delgados.
- Surco sublabial: poco marcado.
- Mentón: marcado.

B.2.3 Análisis estético dentolabial (Anexo 2. Fig.4)

- Exposición del diente en reposo: ausencia de exposición dental en reposo.
- Línea de sonrisa: media, con exposición de $1/3$ de los incisivos superiores y $1/3$ de los incisivos inferiores.
- Arco de la sonrisa: recto.
- Pasillo labial: aumentado, debido a ausencias dentarias.
- Línea interincisiva frente a la línea media facial: la línea media interincisiva superior está desviada hacia la izquierda respecto a la línea media facial.
- Plano oclusal frente a la línea comisural: existe paralelismo con la línea comisural.

C. EXPLORACIÓN INTRAORAL

C.1 Análisis oclusal:

C.1.1 Análisis intraarcada:

- Forma de la arcada: parabólica.
- Rotación: mesiorrotación del 2.1.
- Distalización: del 3.2 originando un diastema con el 3.1.
- Curva de Spee: no valorable.
- Curva de Wilson: no valorable.

C.1.2 Análisis interarcada:

- Guía canina: no valorable.
- Plano vertical: pérdida de altura vertical por ausencia de contactos posteriores y sobremordida.
- Plano transversal: no valorable.
- Plano sagital: no valorable la clase canina ni la clase molar.

C.2 Análisis dental:

- Ausencias dentales: 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8.
- Endodoncia del 2.1.
- Perno-muñón y corona del 2.1.
- Obturaciones en 2.2 y 4.4.
- Caries de clase V en 3.4.
- Se observa abundante placa bacteriana.
- Facetas de desgaste oclusales en 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4.
- Prótesis parcial removible superior e inferior de acrílico.

C.3 Análisis de mucosas y tejidos blandos:

Se explora la mucosa yugal, mucosa labial, frenillos, paladar duro y blando, lengua y suelo de la boca. Se observan dos fístulas en la región mandibular derecha. (Anexo 2. Fig.6)

C.4 Análisis periodontal:

- Aspecto de las encías: sonrosado, se aprecia una coloración más oscura a nivel gingival del 2.1 correspondiente a la raíz endodonciada.
- Biotipo gingival: medio.
- Higiene: deficiente, con abundante placa bacteriana.
- Inflamación y sangrado: no se aprecia inflamación ni sangrado gingival.
- Recesiones: recesión gingival de 2 mm en 3.1, 3.2 y 4.1, recesión de 4 mm en 3.4 y recesión de 6 mm en 4.4.

D. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

D.1 Registro fotográfico:

D.1.1 Fotografías extraorales (Anexo 2. Fig.1):

Aportan información para el análisis estético.

D.1.2 Fotografías intraorales (Anexo 2. Fig.5):

Se realizaron fotografías intraorales frontales, laterales y oclusales.

D.2 Registro radiológico:

D.2.1 Ortopantomografía (Anexo 2. Fig.8):

Se realiza en primer lugar una ortopantomografía para obtener una visión general de los maxilares y la dentición. Se confirmó:

- La ausencia de los dientes 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8.
- Las obturaciones en 2.2 y 4.4.

- Se observa que el 2.1 se encuentra endodonciado y presenta un perno-muñón y corona.

Se puede observar una pérdida ósea vertical en los tramos edéntulos maxilares y mandibulares.

Cabe destacar que, en el cuarto cuadrante, se observa una imagen radiolúcida, compatible con una osteonecrosis mandibular. Esta imagen corresponde a la exposición ósea que se observa clínicamente (Anexo 2. Fig.8. Imagen B, E, F).

Se realiza un análisis comparativo entre la ortopantomografía realizada (Anexo 2. Fig.8. Imagen B) y otra previa a las exodoncias (Anexo 2. Fig.8. Imagen A) para valorar los cambios radiológicos en la región mandibular derecha.

D.2.2 Periapicales (Anexo 2. Fig.8):

Se realizan radiografías periapicales en la región donde se encuentra la lesión, apreciándose una imagen radiolúcida, compatible con una osteonecrosis mandibular. Asimismo, éstas se comparan con radiografías previas a las exodoncias. También se realizó una fistulografía con gutapercha de calibre 25 a través de una de las fístulas observadas a la exploración (Anexo 2. Fig.8. Imagen E).

E. DIAGNÓSTICO

E.1 Diagnóstico médico:

Según la clasificación propuesta por la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), podemos clasificar a la paciente como ASA II, ya que presenta una enfermedad sistémica leve que no produce incapacidad ni limitación funcional.

E.2 Diagnóstico dental:

- Endodoncia del 21 con perno-muñón y corona.
- Obturaciones en 22 y 44.
- Facetas de desgaste oclusales en 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4.
- Caries de clase V en 3.4.

E.3 Diagnóstico de mucosas:

Úlcera con exposición de hueso en región mandibular derecha compatible con osteonecrosis.

F. PRONÓSTICO

Pronóstico general: malo, puesto que la paciente presenta una higiene deficiente y no acude a las citas de control.

Pronóstico individualizado: la osteonecrosis mandibular tiene un pronóstico incierto, por lo que se deriva al Servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMS.

G. PLAN DE TRATAMIENTO

El plan de tratamiento consiste en la derivación al Servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMS, para valorar y tratar la osteonecrosis mandibular diagnosticada.

Además, se planifica un mantenimiento de la higiene bucodental, mediante una tartrectomía y se imparten medidas profilácticas, de esta forma se recomiendan instrucciones de cepillado, así como realización de enjuagues con colutorios sin alcohol, con el fin de evitar sobreinfecciones.

Se citará periódicamente para controlar su evolución.

Se planifica la obturación de clase V en 3.4.

Una vez haya sido estabilizada y tratada la osteonecrosis y tras una correcta cicatrización, se realizará el ajuste de la prótesis removible superior e inferior de acrílico.

H. CONTROLES

La paciente no acude a la cita prevista en el Servicio de Cirugía Maxilofacial en octubre de 2019.

El día 28/10/2019 se cita para controlar la evolución de la lesión, y se observa que ha empeorado y se indica continuar con las medidas de higiene bucodental.

Se vuelve a derivar a la paciente al Servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMS para el tratamiento de la osteonecrosis mandibular.

DISCUSIÓN

Cuando un paciente necesita comenzar un tratamiento con fármacos antirresortivos o antiangiogénicos, es fundamental que sean remitidos previamente a un odontólogo o cirujano maxilofacial para la realización de una exploración exhaustiva de la cavidad oral y del estado dental ²²⁻²⁴.

Se recomienda realizar un examen clínico y radiográfico de la cavidad oral para detectar posible movilidad dental, enfermedad periodontal, patología periapical, presencia de fragmentos de raíz, caries, granulomas, edentulismo o estabilidad de las prótesis dentales, antes de iniciar el tratamiento con fármacos antirresortivos. Además, puede resultar conveniente identificar posibles factores irritativos que puedan provocar ulceraciones en mucosas con exposición ósea, debiendo realizar para ello una exploración minuciosa de los rebordes ^{8, 9, 12, 20, 22-35}.

Igualmente se debe prestar importancia a la identificación de posibles infecciones agudas o de los sitios potenciales de infección para prevenir la necesidad de realizar procedimientos dentales invasivos a corto y medio plazo, así como futuras secuelas que podían exacerbarse cuando se comience la terapia con estos medicamentos ^{12, 22-24, 27, 33, 36}.

Existe un consenso generalizado entre la comunidad científica en realizar la planificación del tratamiento de todas las enfermedades dentales antes de la administración de los antirresortivos, por lo que resulta imprescindible una fuerte línea de comunicación entre el paciente, el odontólogo y el médico especialista ³¹. Por ello, las estrategias de prevención para reducir la incidencia de osteonecrosis deben aplicarse tan pronto como se determine que un paciente debe recibir medicamentos antirresortivos ^{22, 23, 26, 33}.

La terapia con antirresortivos para el tratamiento de la osteoporosis suele durar más de 4 años. Por lo tanto, se podría informar al paciente de la importancia de mantener la salud bucal durante ese período con una buena higiene oral, aplicación de fluoruros, enjuagues bucales con clorhexidina, así como la necesidad de realizar consultas dentales regulares cada 6 meses, para reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis ^{8, 9, 12, 22, 23, 28, 30, 31, 33, 34, 36-38}.

Ante la realización de cualquier procedimiento invasivo como la exodoncia de dientes no restaurables o con mal pronóstico, diversos estudios aconsejan ejecutar el tratamiento dental necesario antes de iniciar la terapia farmacológica antirresortiva. (Anexo 3. Tabla 1) ^{9, 12, 20, 22, 23, 25, 26, 28-34, 39}.

Si las condiciones sistémicas lo permiten, y mediante interconsulta, el inicio de la terapia antiangiogénica con antirresortivos debería retrasarse, hasta que se hubieran

completado y realizado todos los procedimientos quirúrgicos orales y los tratamientos dentales correspondientes. Por lo cual, esta decisión debería tomarse en conjunto con el médico tratante, así como el resto de especialistas involucrados en el cuidado del paciente ^{24, 30, 31, 33, 34}.

De esta manera se reduciría el riesgo de aparición de ONM, que aun así podría aparecer mucho tiempo después del cese de los procedimientos dentales ²⁸.

Otro aspecto a tener en cuenta es el derecho a la información del paciente, motivo por el cual los pacientes deberían ser informados del riesgo de desarrollar ONM a pesar de la aplicación de medidas preventivas apropiadas, debiendo insistir en la necesidad de que comuniquen lo antes posible cualquier síntoma doloroso, inflamatorio o zona de exposición para que puedan reconocerse y tratarse de inmediato ^{8, 9, 12, 22-25, 28, 33, 40}.

Pacientes en tratamiento con antirresortivos

Una vez que se ha iniciado la terapia con medicamentos antirresortivos es necesario un enfoque de tratamiento interdisciplinario. Además, resulta conveniente concienciar acerca del mantenimiento de una buena higiene bucal para prevenir posibles infecciones y patologías que requieran tratamiento quirúrgico ^{23, 26, 27, 29, 34, 40}.

Como el odontólogo debe de informar al paciente sobre el tratamiento dental necesario, los procedimientos alternativos, y la forma en que se relacionan con el riesgo de osteonecrosis, resulta elemental obtener una historia clínica precisa, así como su consentimiento informado por escrito antes de ser sometido a cualquier tratamiento dental ^{22, 26, 27, 37}.

Antirresortivos orales

Varios artículos indican que los pacientes que reciben antirresortivos de forma oral, presentan un menor riesgo de desarrollo de osteonecrosis en los maxilares ²⁴⁻⁴¹.

Si bien las intervenciones de cirugía oral no estarían contraindicadas, se debería aclarar que el riesgo aumentaría cuando el tratamiento se prolongara durante años, así como sería conveniente informar acerca del riesgo de desarrollar osteonecrosis inducida por los antirresortivos tras las mismas ^{42, 43}.

Los protocolos de actuación varían según el tiempo de exposición a estos fármacos, los factores de riesgo asociados, así como la posibilidad de sufrir fracturas (Anexo 3. Tabla 2)

Por lo cual, el plan de tratamiento debería de individualizarse para cada paciente en función de la comorbilidad, los riesgos de ONM, el alcance de la cirugía planificada, así como los riesgos de fracturas ^{29, 44, 45}.

La decisión de mantener la terapia debería tomarse conjuntamente entre el cirujano oral y el médico que tratase la osteoporosis subyacente. Si el estado del paciente lo permite distintos estudios han propuesto que una interrupción del tratamiento dos o tres meses antes y después de una intervención dental o de cirugía oral podría disminuir el riesgo de osteonecrosis ^{24, 46-48}.

Sin embargo, no hay una evidencia clara de que la interrupción temporal del tratamiento en pacientes con osteoporosis que reciben terapia antirresortiva durante 2 o 3 meses antes de la cirugía, pueda reducir el riesgo de osteonecrosis, ya que estos medicamentos pueden permanecer en el tejido óseo durante años ^{12, 23, 29, 33, 37, 39}.

Antirresortivos intravenosos

En los pacientes que reciben antirresortivos de forma intravenosa, parece existir un mayor riesgo de desarrollar ONM ^{10, 15}. Sin embargo, debido a su baja incidencia, Goodday ²³ sugiere que ningún procedimiento dental estaría absolutamente contraindicado.

Sería por ello conveniente que los pacientes fuesen conscientes del riesgo de ONM en base a la medicación prescrita, cómo estas lesiones afectarían a su calidad de vida (dolor, función, etc.) y qué medidas se podrían tomar para la prevención de ONM (Anexo 3. Tabla 3).

Varios artículos sugieren que para minimizar el desarrollo de ONM en pacientes en riesgo, se debería de realizar un control y seguimiento con revisiones periódicas cada 6 meses durante y después de la administración del agente antirresortivo ^{27-29, 37}.

Algunos estudios sugieren que pueden darse problemas específicos en la cavidad oral como la aparición de úlceras por presión causadas por prótesis o movilidad dentaria, por lo cual en estos casos se debería consultar a la mayor rapidez posible con el odontólogo ^{27, 37, 40}.

Vescovi ³⁹ indica que una vez ha comenzado la medicación con antirresortivos, los tratamientos dentales necesarios deberían realizarse tan pronto como fuese posible, tratando de asegurar que se completaran dentro del período ventana en el que podrían realizarse tratamientos invasivos con un riesgo relativamente menor de que ocurriese ONM.

Ciertos artículos sugieren que, en caso de presentar enfermedad dental o periodontal activa, deberían de ser tratados, ya que los riesgos y las consecuencias de no tratarlos podrían provocar complicaciones que podrían requerir tratamientos más extensos e invasivos que probablemente superasen a los riesgos de desarrollar osteonecrosis ^{27, 37}.

En los pacientes que están recibiendo tratamiento con antirresortivos por vía intravenosa, debería preferirse el tratamiento conservador frente a las intervenciones

quirúrgicas. Por lo que el enfoque clínico conservador podría incluir un examen radiográfico, una higiene oral intensiva o el control de posibles caries ^{8, 27, 30, 37, 38, 40, 49}.

Numerosos artículos indican que en aquellos pacientes que presentan un riesgo elevado de desarrollar ONM con dientes no restaurables sería preferible el tratamiento endodóntico con decapitación de la corona frente a la manipulación quirúrgica ^{22, 24, 26, 27, 30, 34, 37, 40, 44}.

En el Caso 1 se siguieron estas recomendaciones y se realizó la endodoncia y decapitación de los incisivos centrales inferiores (3.1 y 4.1), de los incisivos laterales inferiores (3.2 y 4.2) y del segundo premolar inferior izquierdo (3.5). Sin embargo, en el Caso 2 ya se había realizado la exodoncia del resto radicular del segundo premolar inferior derecho (4.5) y no consta en la historia clínica que se aplicaran medidas preventivas de la osteonecrosis.

También se deberían evitar los tratamientos que involucren la manipulación de hueso durante la administración de terapia antirresortiva, como la colocación de implantes dentales o las exodoncias. Igualmente, los dientes que presentaran movilidad deberían ser ferulizados y solamente cuando no existiera otra opción terapéutica se realizaría la exodoncia ^{23, 24, 26-28, 30, 34, 37, 40, 44}.

Se ha recomendado la extrusión ortodóncica como una alternativa a la extracción dental en el uso a largo plazo de antirresortivos, que permitiría la extrusión y finalmente la exfoliación del diente durante un período de semanas. La mucosa oral migraría apicalmente durante todo el proceso de extrusión, de modo que no se produciría una herida abierta después de la exfoliación completa del diente. De esta manera se minimizaría el trauma y se mejoraría la salud de los tejidos circundantes ^{23, 40}.

Si es necesario realizar procedimientos quirúrgicos que involucrasen hueso durante la terapia con antirresortivos, tales como la extracción del diente, se deberían aplicar los protocolos preventivos necesarios para reducir el riesgo de ONM ^{12, 22, 23, 31, 35}.

La prueba del telopéptido C-Terminal (CTX) resultaría útil para informar al odontólogo acerca del grado de actividad en el recambio óseo del paciente. Si bien esta prueba no es predictiva del riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares inducida por antirresortivos, podría servir para identificar a aquellos pacientes que se encontrarían en zona de riesgo ⁵⁰⁻⁵².

Si la prueba del CTX tiene un valor > 150 pg / ml, los procedimientos quirúrgicos orales invasivos podrían realizarse con un riesgo mínimo de osteonecrosis y sin necesidad de suspender la medicación. Sin embargo, si tiene un valor <150 pg / ml, existiría riesgo de desarrollar osteonecrosis, por lo que la medicación se debería interrumpir temporalmente o buscar una opción terapéutica alternativa ^{22, 26, 53}.

En el Caso 1 se realizó la prueba del CTX antes de la colocación de los implantes a nivel del canino inferior izquierdo (3.3) y del canino inferior derecho (4.3) obteniendo un resultado de 43,5 pg/ml, lo que indica que existía riesgo de desarrollar osteonecrosis.

Algunos estudios apuntan que el desarrollo de la ONM podría reducirse optimizando la higiene bucal, por lo que se recomendaría una tartrectomía una semana antes de realizar un procedimiento dental invasivo ^{23, 29, 35}.

También para tratar de reducir el riesgo de ONM diversos artículos recomendarían el uso de enjuagues bucales antimicrobianos con clorhexidina al 0,12% desde una semana antes y de dos a tres veces al día después de los procedimientos quirúrgicos hasta la cicatrización completa de la mucosa ^{22, 23, 25, 29, 40, 44}.

Existe un amplio consenso en que la profilaxis con antibióticos antes y después de la intervención quirúrgica podría resultar eficaz en la reducción del riesgo de ONM. La aplicación sistémica de antibióticos debería iniciarse 48 horas antes a la intervención quirúrgica debiendo continuarse hasta que se completase la cicatrización de la mucosa ^{12, 22-24, 27, 29, 35, 40}.

En estos casos, podría ser recomendable el uso de anestésicos sin vasoconstrictor, y una técnica quirúrgica lo más mínimamente invasiva posible, evitando la desperiostización excesiva, así como el uso de motores quirúrgicos para la remoción ósea por el excesivo calor que producen. Igualmente, otros estudios sugieren una técnica de sutura buscando un cierre de primera intención cuando sea posible ^{22, 27, 28, 40, 44}.

Los cuidados postoperatorios serían: seguir con la terapia antibiótica, enjuagues de clorhexidina al 0,12%, control clínico y radiográfico semanal, mensual y trimestral ⁴⁰.

Pacientes con osteonecrosis establecida

En el presente trabajo se exponen dos casos de pacientes con osteoporosis que se encuentran en tratamiento con Prolia® (Denosumab) 60mg solución inyectable 1ml cada 6 meses y que han desarrollado una osteonecrosis mandibular como consecuencia de haber sido sometidas a procedimientos invasivos durante el tratamiento.

La osteonecrosis de los maxilares es caracterizada por: la presencia de dolor óseo progresivo y mantenido que puede irradiarse a otras regiones; odontalgia que no se explica por causa odontogénica; dolor sinusal, que puede estar asociado con inflamación y engrosamiento de la pared del seno maxilar. En ocasiones, pueden ser necesarias importantes dosis de analgésicos para controlarlo, aunque en situaciones iniciales el paciente esté asintomático ^{33, 34, 54}.

En el Caso 2 la paciente acudió al Servicio de Prácticas Odontológicas de la Universidad de

Zaragoza refiriendo dolor mandibular en región derecha que se irradiaba hasta el oído y la zona cervical.

Otros signos y síntomas que podrían encontrarse serían: la movilidad dental que no se explica por la enfermedad periodontal crónica, eritema, inflamación y ulceración de la mucosa; alteración de la función neurosensorial; formación de abscesos y supuración a través de fistula periapicales o periodontales que no estén asociadas con necrosis pulpar causada por caries, traumatismos o restauraciones ^{33, 34, 49}.

En estadios más avanzados podría llegar a producirse exposición de un hueso necrótico maxilar o mandibular a través de una solución de continuidad de la mucosa ^{55, 56}.

La clínica de la ONM puede llevar a confusión, por lo que deberían llevarse a cabo pruebas complementarias para realizar un correcto diagnóstico diferencial con otras patologías como: alveolitis, osteítis alveolar, sinusitis, gingivitis/periodontitis, lesiones periapicales, desorden temporo-mandibular, displasia cemento-ósea con secuestro secundario, tumores y metástasis de tumor primario de los maxilares ^{30, 50}.

Dentro de las pruebas complementarias para el diagnóstico de la ONM, las de mayor relevancia son las pruebas de diagnóstico por imagen, que incluyen la ortopantomografía, radiografías periapicales, la tomografía computarizada (TC) y la tomografía computarizada de haz cónico (CBCT), que nos aportarían información relevante sobre la extensión y el estadio de la lesión, para poder establecer un correcto plan de tratamiento.

Ortopantomografía y radiografías periapicales:

Dada la afectación ósea que produce la ONM, suelen ser la primera opción de apoyo al diagnóstico y nos ayudaría a valorar la extensión de la lesión. Las primeras etapas de la ONM pueden no revelar ningún cambio radiológico significativo, puesto que las alteraciones radiográficas no son evidentes hasta que haya una afectación ósea significativa ^{26, 44}.

Posteriormente el hallazgo más característico sería la ausencia de regeneración ósea en el lugar de una exodoncia. Se podría apreciar una morfología ósea alterada con áreas radiolúcidas y radiopacas, con o sin secuestros óseos e incluso destrucción ósea (osteólisis) ^{14, 38, 47, 51}.

Otros hallazgos radiográficos que podemos encontrar son: el ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal, la lámina dura o el canal mandibular, pérdida de hueso alveolar o resorción no atribuible a enfermedad periodontal crónica, osteoesclerosis localizada o difusa, defectos a nivel cortical y fracturas patológicas ^{14, 29, 30, 33, 34, 44, 49, 50}.

La tomografía computarizada (TC):

Permiten un diagnóstico precoz y establecen la verdadera extensión de la osteonecrosis, confirmando también el estadio clínico y, por lo tanto, orientando hacia el tratamiento específico para cada caso ³⁰.

Los hallazgos comunes de TC en pacientes con ONM incluyen osteoesclerosis difusa, áreas de osteólisis, erosión cortical y secuestro óseo. Se podría ver la posible formación de la vía de la fístula y la curación incompleta de la toma de extracción. Típicamente, estos cambios radiográficos se extienden más allá de las áreas óseas clínicamente expuestas. En las primeras etapas de la ONM, el aumento de la densidad trabecular podría no detectarse en radiografías panorámicas, pero sí se podría apreciar en la TC ^{14, 38, 47, 50, 51}.

Tomografía computarizada de haz cónico (CBCT):

Los hallazgos por imágenes CBCT de las áreas osteonecróticas son similares a los de TC. Los signos radiológicos más frecuentes incluyen una mayor densidad ósea, osteólisis o destrucción de la estructura trabecular del hueso esponjoso, erosiones del hueso cortical, secuestro óseo y formación de nuevo hueso perióstico ^{44,50}.

Otras pruebas complementarias:

Resonancia Nuclear Magnética (RM): es una técnica complementaria para valorar la afectación del hueso medular y partes blandas ³⁸.

Cultivos microbiológicos y antibiograma de la zona expuesta: en algunas ocasiones, debido a la toma antibióticos durante periodos prolongados, puede ser de gran utilidad conocer el espectro bacteriano existente y la sensibilidad de estos microorganismos a los diferentes antibióticos disponibles ^{47, 51}.

Estudio histopatológico del hueso expuesto (biopsias): deberían realizarse en los casos que pudieran surgir dudas diagnósticas, para descartar una neoplasia maligna primaria, lesión ósea benigna, osteomielitis u osteorradionecrosis ^{14, 30, 38, 44, 51}.

En el Caso 1 y 2, se realizaron ortopantomografías para confirmar el diagnóstico de osteonecrosis mandibular. En ambos casos se puede apreciar una morfología ósea alterada con áreas radiolúcidas y radiopacas, y en el Caso 2 se evidencia un secuestro óseo en la región mandibular derecha. (Anexo 1. Fig. 10) (Anexo 2. Fig. 8)

Según los signos y síntomas clínicos y los hallazgos radiológicos, se puede clasificar la osteonecrosis en diferentes estadios con su correspondiente protocolo de actuación terapéutica. (Anexo 3. Tabla 4) ^{6, 8, 9, 11, 20, 22, 23, 25-34, 36, 38-40, 44, 45, 47, 49-51, 57-59}.

El Caso 1 se clasificó en un estadio 2 de ONM, ya que se observó hueso necrótico expuesto en la cavidad oral por más de 8 semanas, con dolor asociado, eritema, edema, inflamación

de tejidos blandos adyacentes. En este caso, el protocolo terapéutico recomendado sería el tratamiento sistémico con antibióticos orales para el control de la infección, enjuagues bucales antibacterianos, el control del dolor con analgésicos, y el desbridamiento quirúrgico de la superficie del hueso necrótico para aliviar la irritación de los tejidos blandos y controlar la infección.

El Caso 2 se clasificó inicialmente en un estadio 1 de ONM, ya que se observó la presencia de una fístula oral que sondeaba hasta el hueso, y sin evidencia de inflamación o infección aguda de tejidos blandos adyacentes o regionales. En este caso, el protocolo terapéutico recomendado consiste en enjuagues bucales antibacterianos (clorhexidina al 0,12% tres veces al día), realizar un seguimiento clínico cada 3 meses, educación, motivación e instrucción del paciente en técnicas de higiene oral, revisar las indicaciones para continuar la terapia con antirresortivos. En este estadio no se indicaría la terapia quirúrgica.

En el Caso 2 se realizó un seguimiento a los cuatro meses, donde se observó un empeoramiento de la osteonecrosis, pudiéndose clasificar en un estadio 2, al presentar hueso necrótico expuesto en la cavidad oral por más de 8 semanas, con dolor asociado, eritema, edema, inflamación de tejidos blandos adyacentes con o sin drenaje purulento o infección secundaria. En este estadio, el protocolo terapéutico recomendado es el mismo que en el Caso 1.

Además de estos protocolos terapéuticos, se podrían aplicar medidas adicionales, tales como la terapia con oxígeno hiperbárico (que promueve la formación de hueso), la terapia de ozono, la terapia láser de baja potencia, el uso de células madre, plasma rico en plaquetas, o la administración de la hormona paratiroidea ^{9, 20, 23, 26, 28, 32, 33, 45, 47}.

El papel de la terapia con oxígeno hiperbárico (HBO) aún no está claro, pero recientemente algunos estudios han descrito algunos beneficios relacionados con la neutralización de los efectos antiangiogénicos, la actividad antibacteriana y la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno asociadas con la cicatrización de heridas en asociación con la interrupción del tratamiento con antirresortivos ^{32, 33}.

La terapia con ozono realizada en áreas con ONM durante y después de procedimientos quirúrgicos orales podría estimular la proliferación celular y la cicatrización de tejidos blandos ³².

El tratamiento con láser ha sido estudiado en los últimos años, se indica que el láser de baja intensidad podría tener un efecto bioestimulante que mejoraría el proceso de reparación, aumentaría la matriz inorgánica ósea y el índice osteoblástico mitótico y estimularía el crecimiento de los capilares linfáticos y sanguíneos. El láser se podría utilizar para la cirugía

conservadora, mediante la cual se vaporizaría el hueso necrótico, hasta alcanzar un hueso clínicamente sano, así, el láser Er: YAG, con su alta afinidad para el agua y la hidroxiapatita, podría tratar fácilmente los tejidos blandos y duros con un efecto bactericida y acción bioestimulante ³².

Algunos estudios indican que la teriparatida (una forma recombinante de la hormona paratiroidea) podría ser útil para curar lesiones de ONM, puesto que hay varios informes de casos en los que la condición de ONM se resolvió cambiando los antirresortivos por la terapia de teriparatida. Esta terapia ha sido aprobada para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica grave. A diferencia de los antirresortivos, tendría un efecto anabólico en los huesos, estimularía la remodelación ósea, aumentaría la masa ósea, y podría facilitar la curación de tejidos duros y blandos al aumentar el relleno óseo y la maduración de los tejidos blandos ^{23, 25, 28, 29, 45}.

En el Caso 1, tras diagnosticar la osteonecrosis mandibular en el Servicio de Cirugía Maxilofacial del HUMS de Zaragoza, se aconsejó suspender el tratamiento antirresortivo con Prolia® (denosumab) y se prescribió Forsteo® (teriparatida), como tratamiento para la osteoporosis y para facilitar la cicatrización del hueso y los tejidos blandos.

CONCLUSIONES

- El abordaje de los pacientes en tratamiento con antirresortivos debe ser multidisciplinar. Es importante el trabajo en equipo y una estrecha comunicación entre el odontólogo y el resto de profesionales sanitarios.
- Los odontólogos tienen la responsabilidad de conocer los riesgos de los medicamentos antirresortivos y estar preparados para informar, educar y tratar a estos pacientes.
- Existe una asociación significativa entre procedimientos quirúrgicos y el desarrollo de osteonecrosis, existiendo mayor riesgo en exposiciones prolongadas a medicamentos antirresortivos, especialmente en su administración intravenosa.
- Se debe destacar la importancia de mantener la salud bucal durante el tratamiento con antirresortivos, realizar revisiones periódicas, así como controlando la aparición de posibles infecciones locales.
- En los pacientes que están recibiendo tratamiento con antirresortivos, se prefiere el tratamiento conservador a las intervenciones quirúrgicas.
- Si fuera necesario realizar un tratamiento invasivo, se debe considerar la terapia con antibióticos y enjuague bucal de clorhexidina junto con el uso de una técnica quirúrgica conservadora con cierre de tejido primario para la prevención de ONM.
- Los pacientes que están recibiendo tratamiento con antirresortivos deben ser informados sobre el riesgo de desarrollar ONM y ser instruidos en los signos y síntomas de esta patología para que puedan reconocerse y acudir de inmediato a la consulta odontológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Aragonés de Estadística (IAEST). Tabla de informes de Indicadores de estructura demográfica. Datos de España, Aragón, provincias, comarcas, municipios y capitales. Composición por edad. Residentes en Aragón y España. 2019.
2. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estado de salud. Cifras relativas. Problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución en los últimos 12 meses en población adulta según sexo y grupo de edad. 2017.
3. Chamizo Carmona E, Gallego Flores A, Loza Santamaría E, Herrero Olea A, Rosario Lozano MP. Revisión sistemática de la literatura sobre la osteonecrosis maxilar con el uso de bisfosfonatos en pacientes con osteoporosis. *Reumatol Clin* [Internet]. SEGO. 2013;9(3):172–7.
4. Yanine N, Villanueva J. Osteonecrosis de los Maxilares Asociado a Terapia con Bifosfonatos: Situación Actual Bisphosphonate Therapy-Associated Osteonecrosis of the Jaws: Current Situation. *Rev Clin Periodoncia Implant Rehabil Oral*. 2008;1(1):32–7.
5. Voss PJ, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Stricker A, Semper-Hogg W. Update MRONJ and perspectives of its treatment. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017.
6. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015.
7. Guilherme H, Ribeiro H, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment PALAVRAS-CHAVE. *Braz J Otorhinolaryngol Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2018;8484(1).
8. Sigua-Rodriguez EA, Da Costa Ribeiro R, De Brito ACR, Alvarez-Pinzon N, De Albergaria-Barbosa JR. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A review of the literature. *International Journal of Dentistry*. 2014.
9. Mcleod NMH, Brennan PA, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review Bisphosphonate drugs. *Surg*. 2012;10:36–42.

10. Silva LF, Curra C, Munerato MS, Deantoni CC, Matsumoto MA, Cardoso CL, et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg.* 2016;20(1):9–17.
11. Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V, Cuozzo A, Blasi A, Sculean A. Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clinical Oral Investigations.* 2018.
12. Aparecida Cariolatto F, Carelli J, Campos Moreira T, Pietrobon R, Rodrigues C, Paula Bonilauri Ferreira A. recommendations for the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *J Evid Based Dent Pract.* 2018;18:142–52.
13. Hinchy NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P, et al. Osteonecrosis of the jaw - Prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncology.* 2013.
14. Outeiriño-Fernández A. La osteonecrosis asociada al tratamiento con bisfosfonatos en osteoporosis primaria. Revisión de la literatura. *An Sist Sanit Navar.* 2013;36(1):87–97.
15. Boff RC, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Archives of Oral Biology.* 2014.
16. Goodwin JS, Zhou J, Kuo Y, Texas G, Texas G, Texas G, et al. HHS Public Access. 2018;92(1):106–13.
17. Zavras AI, Shanmugham JR. Bisphosphonates, Osteoporosis, and Osteonecrosis of the Jaw: A Critical Review of a Large Nested Case–Control Study. *J Evid Based Dent Pract [Internet]. Elsevier Inc.;* 2016;16(2):136–8.
18. Toyosawa S, Murakami S, Kishino M, Sato S, Kogo M. A brief review: Characteristics of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) from the viewpoint of pathology. *Oral Radiology.* 2013; 29(2) 105-110.
19. Kühl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - A review. *Oral Oncology.* 2012.
20. Albu-Stan IA, Albu DE, Cerghizan D, Eremie LY, János K, Balos M, et al. CORRESPONDENCE Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: a Brief Review, Treatment and Practical Guidelines for Dentists. *J Interdiscip Med.* 2017;2(2):117–21.

21. Fradeani M. Rehabilitación estética en prostodoncia fija. Análisis estético. Barcelona: Ed. Quintessence; 2009.
22. Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomatología* / Vol. XV. Nº 21 / Mayo 2013.
23. Goodday RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015 Nov;27(4):527-36.
24. Castillo Pardo de Vera JL, García de Marcos JA, Arroyo Rodríguez S, Galdeano Arenas M, Calderón Polanco J. Osteonecrosis de los maxilares asociada al empleo de bifosfonatos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* [Internet]. 2007 Oct [citado 2020 Abr 30]; 29(5): 295-308.
25. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int.* 2016 Mar;27(3):853-859.
26. Polymeri AA, Kodovazenitis GJ, Polymeris AD, Komboli M. Bisphosphonates: Clinical Applications and Adverse Events in Dentistry. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13(4):289-99.
27. Bittner T, Lorbeer N, Reuther T, Böhm H, Kübler AC, Müller-Richter UD; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Hemimandibulectomy after bisphosphonate treatment for complex regional pain syndrome: a case report and review on the prevention and treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Jan;113(1):41-7.
28. Eleutherakis-Papaiakovou E, Bamias A. Antiresorptive treatment-associated ONJ. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017 Nov;26(6).
29. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017 Jan - Mar;20(1):8-24.
30. Cortés-Motta M, Fernández-Grisales R. Osteonecrosis de los maxilares: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev. CES Odont* 2016; 29(2): 65-77.
31. Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis.* 2015 Nov;21(8):927-36.
32. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med.* 2012 Mar;41(3):214-21.
33. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral

- and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1938-56.
34. Ruggiero SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Update. *Aust Endod J* 2009; 35: 119–130.
35. Hoefert S, Grimm M, Sharghi F, Geist A, Krimmel M, Reinert S. Atraumatic tooth extraction in patients taking bisphosphonates: a review of literature and experience with three cases. *Oral Maxillofac Surg.* 2014 Sep;18(3):341-9.
36. González P, Ciudad P. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws: A Case Report. *Psychologia Latina.* 2018, Vol. Especial, 186-188
37. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011 Nov;142(11):1243-51.
38. Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* [Internet]. 2008 Jun [citado 2020 Abr 30]; 30(3): 145-156.
39. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med.* 2012 Mar;41(3):214-21.
40. Hewitt C., Farah C. S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *Journal of Oral Pathology & Medicine* (2007) 36: 319–28.
41. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020 Jan 1;25(1):e71-e83.
42. Chadha GK, Ahmadi A, Kumar S, Sedghizadeh PP. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Implantol.* 2013 Aug;39(4):510-20.
43. Yvonne Tam MS, Kian Kar MS, Hessam Nowzari; Hyun-Suk Cha, Kang-Min Ahn. Osteonecrosis of the Jaw after Implant Surgery in Patients Treated with Bisphosphonates – A Presentation of Six Consecutive Cases. *Clinical implant dentistry and Related Research.* October 2014. Volume 16, Issue 5. Pages 751-761.
44. Hanley DA, McClung MR, Davison KS, Dian L, Harris ST, Miller PD, Lewiecki EM,

- Kendler DL; Writing Group for the Western Osteoporosis Alliance. Western Osteoporosis Alliance Clinical Practice Series: Evaluating the Balance of Benefits and Risks of Long-Term Osteoporosis Therapies. *Am J Med.* 2017 Jul;130(7):862.e1-862.e7.
45. McClung M. Controversies in osteoporosis management: concerns about bisphosphonates and when are "drug holidays" required? *Clin Obstet Gynecol.* 2013 Dec;56(4):743-8.
46. Campisi G, Russo L, Agrillo A, Vescovi P, Fusco V, Bedogni A. BRONJ expert panel recommendation of the Italian Societies for Maxillofacial Surgery (SICMF) and Oral Pathology and Medicine (SIPMO) on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Risk assessment, preventive strategies and dental management. *Int J Maxillofac Surg.* 2011. 22. 103-124.
47. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, Goltzman D, Hanley DA, Hodsman A, Josse R, Jovaisas A, Juby A, Kaiser S, Karaplis A, Kendler D, Khan A, Ngui D, Olszynski W, Ste-Marie LG, Adachi J. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician.* 2014 Apr;60(4):324-33.
48. Moro Álvarez MJ, Neyro JL, Castañeda S. Therapeutic holidays in osteoporosis: Long-term strategy of treatment with bisphosphonates. *Med Clin (Barc).* 2016 Jan 1;146(1):24-9.
49. Saldanha S, Shenoy VK, Eachampati P, Uppal N. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Gerodontology.* 2012 Sep;29(3):177-87.
50. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract.* 2012 Sep;12(3 Suppl):233-47.
51. Lopez P, Varela R. Role of the CTX Test for Evaluation of the Risk in Diagnostic and Treatment of the Osteonecrosis of the Jaws Induced by the use of Bisphosphonates. *ODOVTOS-Int. J. Dent. Sc. | No.17-1: 31-40, 2015. ISSN:1659-1046.* 41.
52. Atanes-Bonome P, Atanes-Bonome A, Ríos-Lage P, Atanes-Sandoval A.D. Osteonecrosis de los maxilares relacionada con el tratamiento con bifosfonatos. *Semergen.* 2014;40(3):143-148.
53. Friedlander AH, Chang TI, Hazboun RC, Garrett NR. High C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Levels Are Associated With a Minimal Risk of Osteonecrosis of the Jaws in Patients Taking Oral Bisphosphonates and Having Exodontia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Sep;73(9):1735-40.
54. Rivas C, Cedillo V. M. Clinical protocol for patients with history of use of bisphosphonates. *Revista ADM* 2017; 74 (5): 252-260

55. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):3-23.
56. Bagán-Sebastián JV. *Medicina Bucal. Medicina Oral*. 2010.
57. Akashi M, Kusumoto J, Takeda D, Shigeta T, Hasegawa T, Komori T. A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg*. 2018 Dec;22(4):369-378.
58. Bermúdez-Bejarano EB, Serrera-Figallo MÁ, Gutiérrez-Corrales A, Romero-Ruiz MM, Castillo-de-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez JL, Machuca-Portillo G, Torres-Lagares D. Analysis of different therapeutic protocols for osteonecrosis of the jaw associated with oral and intravenous bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Jan 1;22(1):e43-e57.
59. De Souza Faloni AP, Queiroz TP, Comelli Lia RC, Cerri PS, Margonar R, Rastelli AN, Marcantonio E. Accurate approach in the treatment of oral bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg*. 2011 Nov;22(6):2185-90.